

● مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دوره دهم، شماره ۲، ص ۱۱۱-۱۰۵، ۱۳۸۲

مقاله پژوهشی

مقایسه اثر جریان یونی "i_f" بر میزان فعالیت خودبخودی و طول دوره پتانسیل عمل گره سینوسی - دهلیزی قلب خرگوش قبل و بعد از جدا کردن ماهیچه دهلیزی از آن

دکتر محمدرضا نیکمیرام^۱، پروفسور مارک ریچارد بویت^۲ و دکتر هادی فتحی مقدم^۳

خلاصه

بر اساس مطالعات انجام شده جریان یونی "i_f" یا hyperpolarization activated current توسط ۲ میلی مولار سزیم مسدود می شود و نشان داده شده که جریان مذکور در ناحیه مرکزی گره سینوسی - دهلیزی دست نخورده و سالم نقش اندکی داشته اما این نقش در ناحیه محیطی گره با اهمیت تر می باشد. از طرفی بعضی از محققین نشان داده اند اگر ماهیچه دهلیزی اطراف گره از گره سینوسی - دهلیزی جدا گردد پیس میکر رهبری کننده از ناحیه مرکزی به ناحیه محیطی گره سینوسی دهلیزی منتقل شده و مقدار فعالیت خودبخودی افزایش می یابد. علت این پدیده ممکن است با قطع جریان هیپرپولاریزه کننده از ماهیچه دهلیزی به ناحیه محیطی گره سینوسی - دهلیزی توضیح داده شود. در بررسی حاضر نقش جریان "i_f" در این موضوع با مسدود کردن جریان مذکور با سزیم مورد ارزیابی قرار گرفت. قبل از جدا کردن ماهیچه دهلیزی از گره، مسدود کردن جریان "i_f" توسط ۲ میلی مولار سزیم موجب کاهش ضربان فعالیت خودبخودی (Rate) به میزان ۱۳±۲ درصد شد در حالی که بعد از جدا کردن ماهیچه دهلیزی از گره سینوسی - دهلیزی، ۲ میلی مولار سزیم موجب کاهش فعالیت خودبخودی (Rate) به میزان ۲۰±۴ درصد شد. این موضوع اگر چه می تواند به وسیله انتقال جایگاه پیس میکر از ناحیه مرکزی به ناحیه محیطی توضیح داده شود ولی این احتمال نیز وجود دارد که افزایش در میزان فعالیت خود بخودی بعد از قطع ماهیچه دهلیزی نتیجه نقش با اهمیت تر جریان یونی "i_f" در ناحیه محیطی گره سینوسی - دهلیزی باشد.

واژه های کلیدی: جریان یونی "i_f"، گره سینوسی - دهلیزی، سزیم، طول دوره، میزان فعالیت خودبخودی

۱- استادیار فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران ۲- پروفسور فیزیولوژی، دانشگاه لیدز، انگلستان ۳- استادیار فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اهواز

مقدمه

Kirchhoff و همکاران در سال ۱۹۸۷ نشان دادند که اگر ماهیچه دهلیزی اطراف گره سینوسی - دهلیزی برداشته شود، جایگاه پیس میکری رهبری کننده یا اصلی از ناحیه مرکزی به ناحیه محیطی گره منتقل یا جابجا می شود که این امر موجب افزایش در فعالیت خود بخودی (Rate) آن می گردد (۱۰). پدیده مذکور می تواند توسط کاهش جریان الکتروتونیک هیپر پولاریزه کننده که در حالت طبیعی از ماهیچه دهلیزی به ناحیه محیطی گره سینوسی - دهلیزی جاری بوده و موجب محدود کردن فعالیت ناحیه محیطی گره می باشد (و اکنون به دلیل جدا کردن ماهیچه دهلیزی این جریان قطع گردیده است) توجیه گردد. توضیح اینکه سلول های قلبی پستانداران توسط اتصالات شکافی (با مقاومت کم) با هم متصل بوده و این وضعیت موجب می شود فعالیت الکتریکی بین سلول ها برقرار گردیده و در نتیجه یک جریان الکتریکی هیپر پولاریزه کننده از سلولی که پتانسیل دیاستولیک آن منفی تر است به سوی سلول دیگری که پتانسیل دیاستولیک آن کمتر منفی است جاری گردد. جریان الکتریکی هیپر پولاریزه کننده مذکور می تواند تحریک پذیری و فعالیت پیس میکری را تحت تاثیر قرار دهد (۱،۳،۵،۸،۹،۲۰). از آنجا که فعالیت ذاتی پیس میکری در ناحیه محیطی گره سینوسی - دهلیزی بزرگتر از ناحیه مرکزی می باشد (۱۲،۱۳) بنابراین بعد از قطع جریان الکتروتونیک هیپر پولاریزه کننده مذکور، ناحیه محیطی فعالیت پیس میکری را در دست می گیرد.

در گره سینوسی - دهلیزی دست نخورده و سالم با مسدود کردن جریان یونی I_f فعالیت خودبخودی (Rate)، انعکاسی از مسدود کردن این جریان یونی در جایگاه پیس میکری رهبری کننده یا اصلی یعنی همان ناحیه مرکزی گره سینوسی - دهلیزی در حالت طبیعی است. اما بعد از قطع کردن ماهیچه دهلیزی و حذف اثر الکتروتونیک هیپر پولاریزه کننده و شیف خاصیت پیس میکری رهبری کننده به ناحیه محیطی گره سینوسی - دهلیزی، اگر جریان یونی I_f در ناحیه محیطی گره سینوسی - دهلیزی نقشی کمتر، مساوی و یا بیشتر از ناحیه مرکزی گره سینوسی - دهلیزی داشته باشد، با مسدود کردن جریان مذکور فعالیت خودبخودی (Rate)

هم تغییر خواهد کرد. به عبارت دیگر اگر جریان یونی I_f در ناحیه محیطی گره غایب باشد در آن صورت فعالیت خودبخودی (Rate) بعد از جدا کردن ماهیچه دهلیزی و در مقایسه با حالت کنترل (یعنی پیش از جدا کردن ماهیچه) یکسان خواهد بود ولی اگر جریان مذکور موجود باشد و نقش مهم تری هم در خاصیت پیس میکری بازی نماید انتظار این خواهد بود که با مصرف ۲ میلی مولار سزیم و مهار جریان یونی I_f Rate بیشتر از زمانی باشد که هنوز ماهیچه دهلیزی به گره متصل بوده و از آن جدا نشده است. بالعکس اگر جریان مذکور موجود باشد ولی در مقایسه با ناحیه مرکزی گره سینوسی - دهلیزی نقش کمتری در خاصیت پیس میکری بازی نماید انتظار این خواهد بود که مهار این جریان یونی مقدار کاهش Rate کمتر از زمان قبل از جدا کردن ماهیچه دهلیزی باشد. به هر حال بعد از جدا کردن ماهیچه دهلیزی و بکار گیری سزیم میزان Rate هرچه باشد انعکاسی از مسدود کردن جریان یونی I_f در ناحیه محیطی گره سینوسی - دهلیزی خواهد بود.

نقش جریان I_f یا Funny Current یا hyperpolarization-activated current در ایجاد فاز شیب پیس میکری سلول های قلبی مدت هاست که مورد توجه محققان قرار گرفته است (۲،۴،۶،۷،۱۷،۲۱). این جریان توسط داروهای مختلفی نیز مسدود گردیده است. از جمله موادی که به طور گسترده جهت بلوکه کردن آن به کار گرفته می شود سزیم با غلظت ۲ میلی مولار می باشد. نقش منطقه ای جریان های یونی و از جمله جریان یونی I_f در گره سینوسی - دهلیزی قلب پستانداران و از جمله خرگوش در دهه اخیر مورد توجه محققین قرار گرفته است (۱۴،۱۵،۱۶،۱۸،۲۱). نقش منطقه ای جریان یونی I_f در نواحی مرکزی، محیطی و بینابینی گره سینوسی - دهلیزی سالم و دست نخورده و همچنین در توپ های کوچک جدا شده از گره سینوسی - دهلیزی قلب نیز مورد توجه و بررسی گرفته است (۱۰،۱۵). در مطالعه حاضر نقش جریان مذکور از طریق اندازه گیری طول دوره پتانسیل عمل (Cycle length) و میزان فعالیت خودبخودی (Rate) قبل و بعد از جدا کردن ماهیچه دهلیزی از گره سینوسی - دهلیزی در حضور و در غیاب ۲ میلی مولار سزیم مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش کار

الف - آماده سازی نمونه ها: خرگوش های نیوزلندی از هر دو جنس با وزن ۱/۵ تا ۲ کیلوگرم، با سدیم پنتوباریتال (۹۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن) بی هوش شدند. سپس پریکاردیوم آنها مطابق روشی که اولین بار توسط Paes de Carvalho و همکاران به کار گرفته شده (۲۰) فوراً شکافته شده و قلب در حال تپش سریعاً در محلول Tyrode که توسط اکسیژن تازه، اکسیژن رسانی می شد در درجه حرارت اتاق (۲۲ درجه سانتیگراد) قرار داده شد. محلول Tyrode بر حسب میلی مول در لیتر شامل ۹۳ NaCl، ۲۰ NaHCO₃، ۱ Na₂HPO₄، ۵ KCl، ۲ CaCl₂، ۱ MgSO₄، ۲۰ سدیم استات و ۱۰ گلوکز به اضافه ۵ واحد انسولین است. پس از شستن خون ها و جدا کردن بافت های چربی، ماهیچه بطنی و دهلیز چپ، تنها دهلیز راست باقی میماند که با قیچی مخصوص باز شد تا سطح داخلی یا اندوکاردی آن در معرض دید قرار گیرد. در این مرحله با ظرافت تمام قطعات دهلیز راست را در زیر میکروسکوپ نوری با قیچی مخصوص جدا کرده تا زمانی که گره سینوسی - دهلیزی و اطراف آن با ابعادی در حدود ۱۵×۱۵ میلی متر باقی بماند. این بافت تهیه شده شامل تمام گره سینوسی - دهلیزی و مقداری از بافت ماهیچه ای اطراف گره می باشد. از اینجا به بعد بافت آماده شده به اتاقک آلومینیومی جهت ثبت فعالیت های الکتریکی منتقل و در درون ظرف شیشه ای یا حمام بافتی (Tissue bath) فیکس شده و دائماً توسط محلول Tyrode (۴/۴ میلی لیتر در دقیقه) در درجه حرارت ۳۲° سانتی گراد تغذیه می گردید.

از آنجا که ثبت فعالیت های الکتریکی به مدت طولانی (بیش از ۱۰ ساعت) صورت می گرفت و لازم بود که شرایط پایداری وجود داشته باشد بنابراین بر اساس تجارب قبلی درجه حرارت ۳۲° بر درجه حرارت ۳۷° ترجیح داده شد (۱۳).

به منظور ایجاد pH مناسب (۷/۴) محلول مذکور با ۹۵ درصد O₂ و ۵ درصد CO₂ تهویه و بطور متناوب توسط پمپ مخصوص از حمام بافتی تخلیه و تجدید می گردید.

ب - ثبت الکتریکی از گره سینوسی دهلیزی دست نخورده و سالم در قبل و هنگام مصرف ۲ میلی مولار سزیم: ابتدا و به عنوان کنترل، ثبت فعالیت الکتریکی گره انجام

و سپس نمونه در معرض ۲ میلی مولار سزیم به مدت ۲۰ دقیقه قرار می گرفت و مجدداً ثبت انجام می شد. ثبت فعالیت های الکتریکی به صورت سطحی و به روش دو قطبی (Bipolar surface electrode) و توسط دو الکترود که یکی در ناحیه ستیغ انتهایی (Crista terminalis) به منظور ثبت سیگنال های مرجع و دیگری جهت ثبت پتانسیل های عمل در نواحی محیطی یا مرکزی قرار داده می شد انجام می گرفت. الکترودهای مذکور توسط Clark Electromedical instruments (pangbourne, UK) تهیه شده بودند. فعالیت های الکتریکی توسط AC amplifier (Model 750, USA) تا ۱۰۰۰ برابر بزرگ می شد و سپس بر صفحه شطرنجی قلم ثبت مدل، Gould 2600 series (USA) ثبت می گردید.

طول یک دوره پتانسیل عمل (Cycle length) از اندازه گیری زمان بین دو قله پتانسیل عمل بدست آمد. دستگاه CED1401 که تبدیل کننده آنالوگ به دیجیتال می باشد در مسیر قرار داده شد تا زمان مذکور را به صورت ارقام نشان دهد.

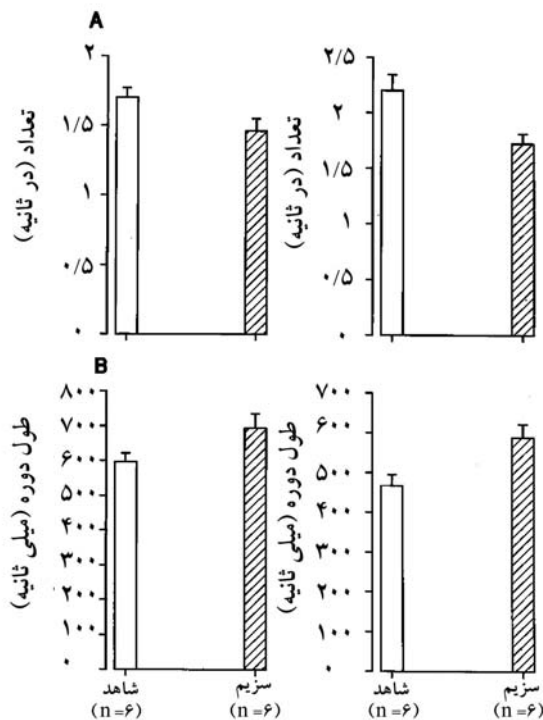
ج - ثبت فعالیت الکتریکی از گره بعد از قطع ماهیچه دهلیزی در قبل و هنگام مصرف ۲ میلی مولار سزیم: بعد از اتمام ثبت فعالیت های الکتریکی در روش اول، ماهیچه دهلیزی اطراف گره سینوسی دهلیزی، توسط قیچی جدا شده و سپس بافت تهیه شده در طول ستیغ انتهایی برش داده می شد. به برش ها حدود ۲۰ تا ۳۰ دقیقه فرصت جهت بازیابی فعالیت الکتریکی داده شده و سپس ثبت پتانسیل عمل به صورت خارج سلولی به انجام می رسید. در اینجا نیز مانند حالت قبل فعالیت الکتریکی در قبل و هنگام استفاده ۲ میلی مولار سزیم ثبت می شد.

د- محاسبات آماری: مقدار ضربان فعالیت خود بخودی یا Rate بر حسب هرتز محاسبه شد. برای این کار عدد ۱ بر طول دوره پتانسیل عمل که بر حسب هزارم ثانیه می باشد تقسیم می شد تا Rate بر حسب هرتز بدست آید. درصدهای افزایش و یا کاهش نیز با تفریق مقدار نهایی از مقدار اولیه (یا کنترل) و تقسیم آن به مقدار اولیه و ضرب در عدد ۱۰۰ محاسبه گردید. مقادیر منفی درصد کاهش و مقادیر مثبت درصد افزایش را نشان می دهد.

تعداد نمونه ها، میانگین و خطای معیار میانگین ها (SEMs) توسط نرم افزار CSTAT و EXCELL اندازه گیری

کاهش مساوی $2 \pm 13\%$ (شکل ۳) می باشد. در عین حال طول دوره پتانسیل عمل قبل از جدا کردن ماهیچه دهلیزی و در حضور ۲ میلی مولار سزیم افزایشی از 597 ± 25 به 694 ± 42 هزارم ثانیه را نشان داده است (شکل ۲). این تغییر مساوی $3 \pm 16\%$ درصد است. (شکل ۳).

ج: اثر سزیم بر میزان ضربان فعالیت خودبخودی گره سینوسی - دهلیزی بعد از جدا کردن ماهیچه دهلیزی: بعد از جدا کردن ماهیچه دهلیزی ۲ میلی مولار سزیم باعث کاهش Rate از $14 \pm 17/2$ به $1 \pm 7/1$ هرتز شده است (شکل ۲) که این تغییر مساوی $4 \pm 20\%$ درصد کاهش در Rate است.



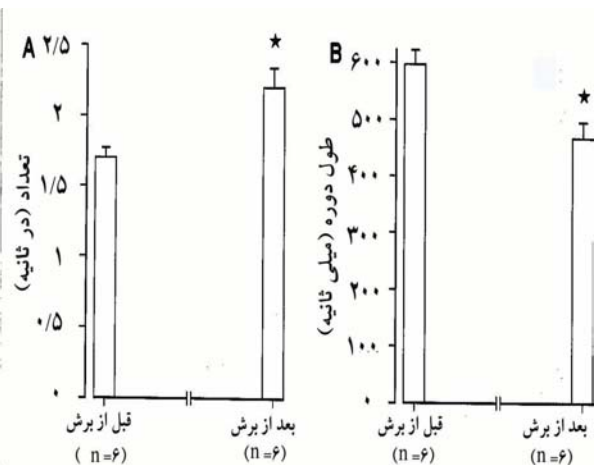
شکل ۲: اثر ۲ میلی مولار سزیم بر تعداد (A) و طول دوره پتانسیل عمل طول دوره (B) قبل و بعد از جدا کردن (برش) ماهیچه دهلیزی از گره سینوسی-دهلیزی. مقادیر میانگین \pm خطای معیار میانگین می باشند ($n=6$).

* $P < 0.05$ تفاوت معنی دار بین تغییرات قبل و بعد از جدا کردن ماهیچه دهلیزی

و تست paired t test به منظور بررسی تفاوت ها به کار گرفته شدند. سطح معنی داری $P < 0.05$ منظور گردید.

نتایج

الف: اثر جدا کردن ماهیچه دهلیزی بر فعالیت خودبخودی گره سینوسی - دهلیزی: در شرایط کنترل و قبل از جدا کردن ماهیچه دهلیزی از گره سینوسی-دهلیزی مقدار Rate $10 \pm 1/7$ هرتز بود. در حالی که بعد از جدا کردن ماهیچه دهلیزی این مقدار به $14 \pm 17/2$ افزایش یافت. این اختلاف کاملاً معنی دار ($P < 0.05$) بوده و $4 \pm 30\%$ درصد افزایش را نشان می دهد. همانطور که از شکل B بر می آید Cycle Length از 597 ± 25 هزارم ثانیه در قبل از جدا کردن به 694 ± 42 هزارم ثانیه بعد از جدا کردن تغییر کرده و کاهشی به میزان $7 \pm 20\%$ درصد را نشان می دهد. این کاهش نیز کاملاً معنی دار ($P < 0.05$) است.



شکل ۳: اثر جدا کردن (برش) ماهیچه دهلیزی از گره سینوسی -

دهلیزی بر تعداد (A) و طول دوره پتانسیل عمل (B).

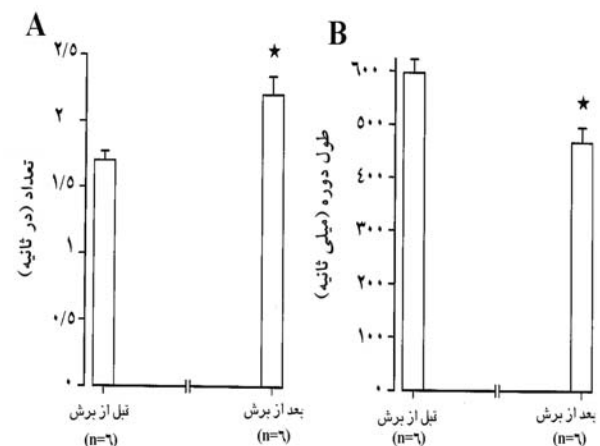
* $P < 0.05$ مقایسه بین قبل و بعد از جدا کردن ماهیچه دهلیزی از گره است ($n=6$)

ب- اثر سزیم بر فعالیت خودبخودی گره سینوسی-دهلیزی قبل از جدا کردن ماهیچه دهلیزی از آن: قبل از جدا کردن ماهیچه دهلیزی، ۲ میلی مولار سزیم Rate را از $1 \pm 7/1$ هرتز به $1 \pm 5/1$ هرتز (شکل ۲) کاهش می داد. این

بعد از قطع ماهیچه دهلیزی از گره سینوسی -دهلیزی مقدار Rate به $2/17 \pm 0/14$ هرتز و CL به 468 ± 28 هزارم ثانیه تغییر یافته است. این موضوع انعکاس دهنده فعالیت پیس میکری در ناحیه محیطی گره سینوسی - دهلیزی است، زیرا فعالیت پیس میکری رهبری کننده یا اصلی از ناحیه مرکزی به ناحیه محیطی گره سینوسی - دهلیزی انتقال یافته و از آنجا که سلولهای ناحیه محیطی فعالیت پیس میکری ذاتی بالاتری نسبت به سلول های ناحیه مرکزی گره سینوسی - دهلیزی دارند مقدار Rate هم بیشتر خواهد شد. این نتایج مشابه نتایجی است که توسط دیگران نیز گزارش گردیده است (۱۰، ۱۲، ۱۵، ۲۰، ۲۱، ۲۲).

یکی از جریان های مهم مسئول فعالیت پیس میکری، جریان یونی "i_f" است. این جریان در گره سینوسی - دهلیزی سالم و دست نخورده نقش کوچکی در ناحیه مرکزی بازی می کند ولی در ناحیه محیطی گره نقش بزرگتری را ایفا می نماید (۱۴ و ۱۵). اثر بلوکه کردن این جریان توسط ۲ میلی مولار سزیم قبل و بعد از قطع ماهیچه دهلیزی نشان داد که این اثر در مرحله بعد از جدا کردن ماهیچه دهلیزی بیشتر است. کاهش بیشتر در میزان Rate بعد از جدا کردن ماهیچه دهلیزی از گره سینوسی - دهلیزی به علت شیف و جابجایی پیس میکری رهبری کننده از ناحیه مرکزی به ناحیه محیطی این احتمال را تقویت می کند که بعد از جدا کردن ماهیچه دهلیزی و (حذف اثر جریان هیپرپولاریزه کننده) جریان یونی "i_f" در ناحیه محیطی گره سینوسی - دهلیزی فعال تر شده باشد زیرا همانطور که در بالا گفته شد اثر بلوکه کردن این جریان بعد از قطع ماهیچه دهلیزی بیشتر از اثر آن قبل از قطع ماهیچه دهلیزی است. این موضوع در نمونه های توپ مانند کوچک بافتی تهیه شده از نواحی متفاوت گره سینوسی - دهلیزی هم به اثبات رسیده است (۱۵). به عنوان مثال مقدار Rate در هنگام استفاده از ۲ میلی مولار سزیم موجب کاهشی به مقدار 19 ± 1 درصد در توپ A از ناحیه محیطی گردیده است.

در مشابه سازی (simulation) و مدل ریاضی که از گره سینوسی - دهلیزی ارایه گردیده با یک تفاوت جزئی نتایج تجربی بدست آمده مورد تایید قرار گرفته است (۲۳، ۲۴).



شکل ۳: درصد تغییر در تعداد (A) و طول دوره پتانسیل عمل (B) بوسیله ۲ میلی مولار سزیم قبل و بعد از جدا کردن (برش) ماهیچه دهلیزی از گره سینوسی -دهلیزی مقادیر میانگین \pm خطای معیار

میانگین ها داده شده اند $n=6$ تعداد نمونه

* تفاوت معنی دار بین تغییرات قبل و بعد از جدا کردن ماهیچه دهلیزی ($P < 0/05$)

جدا کردن ماهیچه دهلیزی سزیم باعث افزایش Cycle length از 468 ± 28 به 589 ± 33 هزارم ثانیه شد (شکل ۳) این افزایشی مساوی 27 ± 6 درصد می باشد.

بحث و نتیجه گیری

قبل از جدا کردن ماهیچه دهلیزی از گره سینوسی - دهلیزی، میزان ضربان فعالیت خودبخودی (Rate) $1/7 \pm 0/1$ هزارم ثانیه و طول دوره پتانسیل عمل (CL) مساوی 597 ± 25 هزارم ثانیه است که هر دو انعکاسی از فعالیت خودبخودی سلول های پیس میکری اولیه یا اصلی بوده که در ناحیه مرکزی گره سینوسی - دهلیزی واقعند. زیرا سلول هایی که در ناحیه مرکزی گره سینوسی - دهلیزی سالم و دست نخورده قرار دارند (در مقایسه با سلول هایی که در ناحیه محیطی گره واقعند) در فاصله زیادتری از ماهیچه دهلیزی واقعند و در نتیجه کمتر تحت تاثیر جریان هیپرپولاریزه کننده القا شده از ماهیچه دهلیزی قرار می گیرند.

می تواند موجب کاهش فعالیت پیس میکری گردد (۱۱،۱۶).

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله برخود لازم می دانند از کلیه کارکنان دپارتمان فیزیولوژی دانشگاه لیدز انگلستان به خصوص مسئول عکاسخانه که در تهیه عکس ها وجداول ما را یاری کرده اند و همینطور از همکار محترم خانم شهناز معروضی که تایپ مقاله را برعهده داشتند سپاسگزاری نمایند.

سهم جریان یونی " i_f " در فعالیت پیس میکری ناحیه محیطی گره سینوسی - دهلیزی حداقل یکی از دلایل تندتر بودن فعالیت پیس میکری می باشد. ولی لازم به ذکر است که این تنها دلیل نبوده بلکه جریان یونی سریع سدیمی یا I_{Na} نیز نقش مهم و بزرگی در ناحیه محیطی نسبت به ناحیه مرکزی گره سینوسی - دهلیزی بازی می کند. زیرا بلوکه کردن این جریان توسط TTX

Summary

Comparison of Hyperpolarization-Activated Current " i_f " on the Rate of Spontaneous Activity and Cycle Length before and after Cutting of Atrial Muscle away from Intact Sinoatrial Node of Rabbit

Nikmaram, M.R. PhD.¹, Boyett, M.R. PhD.²; and Fathimoghaddam, H. PhD.³

1. Assistant professor of physiology, Iran University of Medical Sciences and Health services 2. Professor of physiology, Leeds University, UK 3. Assistant professor of physiology, Ahwaz University of Medical Sciences and Health services Ahwaz, Iran.

It has been shown that the hyperpolarization-activated current " i_f " that is blocked by 2 mM Cs⁺ plays a minor role on pacemaker activity of the center and a major role on activity of the periphery of rabbit intact sino-atrial node. On the other hand some investigations showed that if the atrial muscle, surrounding the sino-atrial node, is cut away there is a shift in leading pacemaker site from the center to the periphery and an increase in the rate of spontaneous action potentials. This can be explained by the loss of the electrotonic suppression of the node periphery by the atrial muscle or the greater role of " i_f " current on peripheral zone. 2mM Cs⁺ decreased the rate of spontaneous activity by $13 \pm 2\%$ before the cutting whereas after cutting it decreased the rate by $20 \pm 4\%$. This can be explained by the shift in leading pacemaker site from the center to the periphery after the cutting. It is possible to conclude that increase in rate of spontaneous activity after cutting is the result of the greater role of " i_f " current in peripheral zone.

Key Words: Hyperpolarization-activated current " i_f " sino atrial node, Cs⁺, Cycle Length, Rate of spontaneous activity

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2003;10(2): 105-111

References

1. Anumonwo JM, Wang HZ, Trabka-janik E, et al. Gap junctional channels in adult mammalian sinus node cells. Immunolocalization and electrophysiology. *Circ Res* 1992; 71(2): 229-239.
2. Bois P and Lenfant J. Existence of an " i_f " like current in the isolated cells of the frog sinus venosus. *Journal of Physiology* 1988; 406: 89.
3. Boyett MR, Holden AV, Kodama I, Suzuki R and Zhang H. Atrial modulation of sinoatrial pacemaker rate. *Chaos Soliton & Fractals* 1995; 5: 425-438.
4. Cerbai E, Barbieri M and Mugelli A. Characterization of the hyperpolarization-activated current " i_f " in ventricular myocytes isolated from hypertensive rats. *J Physiol* 1994; 481(pt 3): 585-591.
5. Delmar M, Jalife J and Michaels DC. Effects of changes in excitability and intracellular

- coupling on synchronization in the rabbit sinoatrial node. *J Physiol* 1986; 370: 127-150.
6. Difrancesco D. Block and activation of the pace-maker channel in calf purkinje fibres effects of potassium, caesium and rubidium. *J Physiol* 1982; 329: 485-507.
 7. Earm YE, Shimoni Y and Spindler AJ. A pace-maker-like current in the sheep atrium and its modulation by catecholamines. *J Physiol* 1983; 342: 569-590.
 8. Joyner RW and van Capelle FJ. Propagation through electrically coupled cells. How a small SA node drives a large atrium. *Biophys J* 1986; 50(6): 1157-1164.
 9. Joyner RW, Sugiura H and Tan RC. Unidirectional block between isolated rabbit ventricular cells coupled by a variable resistance. *Biophys J* 1991; 60(3): 1038-1045.
 10. Kirchhof CJ, Bonke FI, Allesie MA and Lammers WJ. The influence of atrial myocardium on impulse formation in the rabbit sinus node. *pfugers Arch* 1987; 410(1-2): 198-203.
 11. Kodama I, Nikmaram MR, Boyett MR Suzuki R, Honjo H and Owen JM. Regional differences in the role of the Ca^{+2} and Na^{+} currents in pacemaker activity in the sinoatrial node. *Am J Physiol* 1997; 272(6 pt 2): H2793-2806.
 12. Kodama I and Boyett MR. Regional differences in the electrical activity of the rabbit sinus node. *pfugers Arch* 1985; 404(3): 214-226.
 13. Kodama I, Boyett MR, Hango H and Toyama J. Suzuki R. Regional differences in the response of the isolated sinoatrial node of the rabbit to vagal stimulation. *J Physiol*. 1996; 495(pt 3): 785-801.
 14. Mitsuiye T, Shinagawa Y and Noma A. Sustained inward current during pacemaker depolarization in mammalian sinoatrial node cells. *Circ Res* 2000 87(2): 88-91.
 15. Nikmaram MR, Kodama I, Boyett MR, Suzuki R and Honjo H. Variation in the effects of Cs^{+} UL-FS-49 and ZD-7288 within sinoatrial node. *Am J Physiol* 1997; 272(6 pt 2): H2782-2792.
 16. Nikmaram MR, Kodama I, Boyett MR, Suzuki R and Honjo H. The Na^{+} current plays an important role in pacemaker activity in the periphery, but not the centre of the rabbit sinoatrial node. *J Physiol* 1996; 491: 154p.
 17. Noma A, Kotake H and Irisawa H. Slow inward current and its role in mediating the chronotropic effect of epinephrine in the rabbit sinoatrial node. *pfugers Arch* 1980; 388(1): 1-9.
 18. Schram G, Pourrier M, Melnyk P and Nattel S. Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function. *Circ Res* 2002; 90(9): 939-950.
 19. Paes de Carvalho A Carlos de Mello W and Hoffman BF. Electrophysiological evidence for specialized fibre types in rabbit atrium. *American J Physiol* 1959; 196: 483-488.
 20. Watanabe Ei, Honjo H, Anno T, Boyett MR, Kodama I and Toyama J. Modulation of pacemaker activity of sinoatrial node cells by electrical load imposed by an atrial cell model. *Am J Physiol* 1995; 269(5 pt 2): H1735-H1742.
 21. Wu J, Schuessler RB, Rodefeld MD, Saffitz JE and Boineau JP. Morphological and membrane characteristics of spider and spindle cells isolated from rabbit sinus node. *American J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280(3): H1232-H1240.
 22. Yu H, Chang F and Cohen IS. Pacemaker current " i_f " in adult canine cardiac ventricular myocytes. *J Physiol* 1995; 485(pt 2): 469-483.
 23. Zhang, H, Holden AV, Kodama I, et al. Mathematical model of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279(1): H397-421.